KASUISTISCHE STUDIE ZUR KLINIK DER SERUMHEPATITIS

(Untersuchungen an 58 Serumhepatitis-Kranken)

Franz Xaver Baumann

1968

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545802_0057

AUS DER I. MEDIZINISCHEN KLINIK DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Direktor: Prof. Dr. H. SCHWIEGK

KASUISTISCHE STUDIE ZUR KLINIK DER SERUMHEPATITIS

(Untersuchungen an 58 Serumhepatitis-Kranken)

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Franz Xaver Baumann

aus Bad Wörishofen

München 1968

Druck: A. Schubert, 8 München 5, Corneliusstr. 21, Tel.: 22 17 77

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. W. LANG
Mitberichterstatter:	Prof. Dr. H. SCHWIEGK
Dekan:	Prof. Dr. F. MARGUTH

Tag der mündlichen Prüfung: 17.12.1968

INHALTSVERZEICHNIS

A) EINLEITUNG
Definition der Serumhepatitis mit Hinweis auf das Ziel der Arbeit

B) CHARAKTERISTIK DER SERUMHEPATITIS
(im Vergleich zur Hepatitis epidemica)

I. Geschichtliches

II. Virologie

III. Erkrankungshäufigkeit

IV. Klinischer Verlauf

C) BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS

D) ERGEBNISSE

I. Prodromalstadium
1. Dauer des Prodromalstadiums
2. Art der Prodromi

II. Klinischer Gesamtverlauf
1. Dauer der Behandlung
2. Ikterusdauer
3. Krankheitsverlauf

III. Laborbefunde
1. Blutbild
2. Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BKS)
3. Serumbilirubin

4. Serumfermente
   a) Transaminasen
   b) Serum-Cholinesterase
   c) Alkalische Phosphatase
5. Serumeiweißzusammensetzung
6. Serumeisen
7. Cholesterin und Cholesterinester
8. Thymoltrübungstest

E) ZUSAMMENFASSUNG

F) LITERATURVERZEICHNIS

UNIV. LEIDEN, BIBL.

A) EINLEITUNG
(DEFINITION DER SERUMHEPATITIS MIT HINWEIS AUF DAS ZIEL DER ARBEIT)

Neben der Hepatitis epidemica (=Hepatitis infectiosa) existiert noch eine zweite Form der Virushepatitis, die durch Inokulation bzw. parenterale Einbringung von menschlichem Blut oder Blutbestandteilen übertragen wird. In der Literatur des deutschen Sprachgebietes finden wir verschiedene Bezeichnungen für diese Hepatitisform (Laszlo -16-): "Homologer Serumikterus, Serumhepatitis, iatrogener Ikterus, posttransfusionelle Hepatitis, Simultanikterus, Inokulationshepatitis, Hepatitis Virus B (im Gegensatz zu Hepatitis Virus A für die Hepatitis epidemica)." In der amerikanischen Literatur wird diese Krankheit als "Homologous Serum Joundice" bezeichnet, weil sie nach Eingriffen auftritt, die fremdes, aber homologes Serum in einen menschlichen Organismus bringen. In der vorliegenden Arbeit bezeichne ich diese Krankheit jeweils nur als Serumhepatitis.

Abgesehen von dem Sonderfall der Übertragung in utero, die vielleicht im Zusammenhang mit der großen Zahl "latenter Virusträger" die Erhaltung des Serumhepatitis-Virus unter natürlichen Bedingungen erklären könnte (Roemer -25-, Popper -22-), kennen wir für die Entstehung einer Serumhepatitis hauptsächlich zwei Ursachen:

1. Die Übertragung von Vollblut und Blutderivaten (Plasma, Trockenserum, Fibrinogen, Thrombin, Cohn-Fraktion und konzentrierte Erythrozytenmasse), wobei für die Übertragung bereits 0,0005 ml Gesamtblut genügen sollen (Sherlock -27-);

2. die Verwendung ungenügend sterilisierter, mit erregerhaltigem Blut infizierter Instrumente bei parenteralen Eingriffen.

Die Frage, ob die Serumhepatitis auch in Form von Epidemien auftreten kann, ist zu bejahen. Die Übertragungen nach Verwendung von infizierter Pockenlymphe, Masernrekonvaleszentenserum, Gelbfiebervakzine sowie die Häufung in manchen Arztpraxen und Krankenhäusern z. B. nach Salvarsaninjektionen entsprachen dem Wesen von Epidemien. Durch die Einführung der Sterilisation in Autoklaven mit Überdruck und der Heißluftsterilisation bei sorgfältiger

mechanischer Reinigung der Instrumente durch Abschaffung der Alkoholsterilisation, ferner durch sorgfältige Auswahl der Blutspender ist zwar die Häufigkeit der Serumhepatitis in den letzten Jahren zurückgegangen (Kalk -13-, Beiglböck -1-). Die Krankheit ist jedoch noch keineswegs ausgestorben. Die Häfigkeit beträgt nach Dennig (-7-) 18 % aller Hepatitiden. Der Grund dafür ist, daß manche "stumme" Keimträger durch keinerlei klinische oder Laboratoriums-Untersuchungen zu erfassen sind und bisher noch keine Methode bekannt ist, die das Serumhepatitis-Virus im Blut oder Plasma zuverlässig zu inaktivieren vermag.

Es ist eine vieldiskutierte Frage, ob das klinische Bild der Serumhepatitis von dem der Hepatitis epidemica abweicht. Verschiedene Autoren sind der Ansicht, daß sich die Serumhepatitis, abgesehen von der Übertragungsart und der Inkubationszeit, klinisch nicht oder nur unwesentlich von der Hepatitis epidemica unterscheidet, (z.B. Brühl -4-, Krebs -14-, Vischer -33-, Ivanyi -11-). Dagegen meinen andere Autoren, daß sich die Serumhepatitis klinisch sehr wohl von der Hepatitis epidemica abtrennen läßt, und zwar durch ihren schwereren und längeren Krankheitsverlauf (Dombrowski -8-, Hofmann -10-, Martini -17-, Siede -29-, Dennig -7-, Kalk -13-).

Auf Grund dieser entgegengesetzten Meinungen habe ich mir auf Anregung des Herrn Prof. Dr. W. Lang die Aufgabe gestellt, an 58 Serumhepatitis-Patienten der I. Med. Klinik der Universität München zu untersuchen, inwieweit sich die Serumhepatitis klinisch als eigenes, selbständiges Krankheitsbild abzeichnet. Die epidemiologischen Gesichtspunkte sollen dabei nicht erarbeitet werden, da diese in einer Parallelarbeit von Steinberger (-31-) berücksichtigt werden.

B) CHARAKTERISTIK DER SERUMHEPATITIS (IM VERGLEICH ZUR HEPATITIS EPIDEMICA)

I. GESCHICHTLICHES:

Ein parenteraler Infektionsmodus für eine Gelbsucht-Epidemie wurde erstmals 1885 von Lürman (zitiert bei Sherlock -27-) erkannt, als von 1289 Arbeitern

die gegen Pocken geimpft worden waren, 191 an Gelbsucht erkrankten, während gleichzeitig 500 andere, die mit einer anderen Charge geimpft worden waren, gesund blieben. Die Erkenntnis der Zusammenhänge, die zur Aufstellung der Krankheitseinheit "homologe Serum Hepatitis" führte, geht zurück auf das Jahr 1937. Damals beobachtete Mac Nalty in England, daß sich bei Kindern, die Masernrekonvaleszentenserum erhalten hatten, zwei bis drei Monate nach der Serumgabe eine Gelbsucht entwickelte, die unter dem Bilde einer Hepatitis ablief (zitiert bei Martini -19-). Für den Erreger der Hepatitis epidemica nahm man ein Virus an. Die Ähnlichkeit des klinischen Bildes dieser Hepatitis epidemica mit dem der Serumhepatitis (beide traten während des 2. Weltkrieges gehäuft auf) ließ auch für die Serumhepatitis ein Virus als ikterogenes Agens vermuten.

II. VIROLOGIE:

Heute weiß man, daß die Hepatitis epidemica vom Virus A verursacht wird, das sich hauptsächlich in den ersten 14 Krankheitstagen im Stuhl der Patienten und während des akuten Stadiums auch im Blut befindet, während für die Serumhepatitis das Virus B verantwortlich gemacht wird. Dieses kommt ausschließlich im Blut dieser Patienten vor und zwar schon in der Inkubationszeit, während der Krankheit und viele Monate bis Jahre danach (nach Sherlock -27 - bis zu 5 Jahren). Dabei ist aber noch nicht gesichert, ob es sich um zwei selbständige Virusarten oder nur um zwei verschiedene Varianten eines einzigen Virus handelt (Brühl -4-, Laszlo -16-). Braunsteiner (-2-) hat mit Hilfe des Elektronenmikroskopes im Zytoplasma von Menschen, die an Hepatitis epidemica oder Serumhepatitis erkrankt waren, zwei Arten von Partikeln verschiedener Größe (420 - 580 Å und 1500 - 2400 Å) gefunden, die er mit den Erregern der Virushepatitis in Verbindung bringt.

Die Frage, ob nach Virushepatitis eine lebenslängliche Immunität auftritt, ist noch umstritten. Zweitinfektionen nach Hepatitis epidemica sind, wenn sie überhaupt vorkommen, außerordentlich selten und werden von Popper (-22) auf nicht mehr als 5 % geschätzt. Dagegen sind wiederholte Serumhepatitis-Infekte bekannt, so daß man daraus nicht nur auf eine Immunität von höchstens einem Jahr geschlossen hat, sondern auch mit der Existenz mehrerer B-Virustypen rechnet (Markhoff -18-). Auf jeden Fall besteht keine gekreuzte Immunität zwischen Virus A- und Virus B-Infektionen (Havens -9-, Siede -28 -,

Popper -22-). Vielmehr scheint eine vorausgegangene B-Virusinfektion sogar die Empfänglichkeit für das A-Virus zu steigern (Popper -22-), aber nicht umgekehrt (Laszlo -16-). Durch das Fehlen der gekreuzten Immunität wird der Schluß gezogen, daß die A- und B-Viren ihrer Antigenstruktur nach verschieden sind (Laszlo -16-).

III. ERKRANKUNGSHÄUFIGKEIT:

Der Anteil der Serumhepatitis-Fälle an der Gesamtzahl der Hepatitiden beträgt nach Kalk (-13-), 10 %, nach Dennig (-7-) 18 %.

Von sämtlichen Bluttransfusions-Empfängern entwickeln 2-3 % eine ikterische Hepatitis (Creutzfeldt -6-). Die ikterischen Hepatitiden nehmen mit der Anzahl der Transfusionen zu und erreichen ein Maximum bei 6 Transfusionen. Die Anikterische Hepatitis nach Transfusionen soll noch 3 - 4 mal häufiger sein als die ikterische (Creutzfeldt -6-). Des weiteren soll die Serumhepatitis häufiger nach Transfusionen von Plasma als von Vollblut zustande kommen (Matthes -19-). Näheres zur Epidemiologie siehe Parallelarbeit von Steinberger (-31-).

IV. KLINISCHER VERLAUF DER SERUMHEPATITIS:

Der augenscheinlichste Unterschied der Serumhepatitis gegenüber der Hepatitis epidemica ist ihre lange Inkubationszeit. Sie wird mit 40 - 160 Tagen (Popper - 22-) bzw. 8 - 26 Wochen gegenüber 2 - 8 Wochen (Sherlock -27-) bei der Hepatitis epidemica angegeben. Die Mehrzahl der Autoren ist heute der Ansicht, daß auch das klinische Bild der Serumhepatitis von dem der Hepatitis epidemica abweicht, und zwar zusammenfassend durch den schleichenden Beginn meist ohne Fieber, das längere präikterische Stadium, den schwereren Verlauf mit größerer Komagefahr, die längere Krankheitsdauer, die intensivere Gelbsucht und die langsamere Rückbildung. Zudem neigt die Serumhepatitis mehr zum chronischen Verlauf und zeigt eine höhe Letalität (5 % bei SH gegenüber 0,2 % bei H.e. nach Siede -30-, nach Chalmers -5- sogar 11 - 12 %).

Hermann (10) und Dennig (7) sind der Ansicht, daß die Serumhepatitis deswegen schwerer verläuft, weil sie solche Menschen befällt, die schon eine andere Grundkrankheit haben, deretwegen Bluttransfusionen vorgenommen wurden. Siede (29) tritt jedoch dieser Ansicht entgegen, da er den schwereren Verlauf der Serumhepatitis bei 25 vorher gesunden Studenten feststellte.

Leberhistologisch läßt sich die Serumhepatitis nicht von der Hepatitis epidemica unterscheiden (Thaler 32). Die Serumhepatitis zeigt keine Saisonabhängigkeit und bevorzugt auch kein bestimmtes Alter.

C) BESCHREIBUNG DES BEOBACHTUNGSMATERIALS

Das Beobachtungsmaterial dieser Untersuchungen wurde in der Infektionsabteilung (Oberarzt Prof.Dr.W.Lang) der I.Med.Universitätsklinik München (Direktor Prof.Dr.H.Schwiegk) gewonnen. Von den Virushepatitisfällen in der Zeit von 1957 bis einschl. 1966 (insgesamt 541) wurden diejenigen ausgesucht und durchgesehen, die mit großer Wahrscheinlichkeit als Serumhepatitis anzusehen sind. Es ergab sich eine Gesamtzahl von 58 Fällen. 34 Patienten waren weiblichen, 24 männlichen Geschlechtes. Der jüngste Patient war 17, der älteste 72 Jahre alt. Die längste Inkubationszeit betrug 10 Monate, die kürzeste 15 Tage (Durchschnitt: 13,2 Wochen).

Die Berechnung dieser Inkubationszeit erfolgte vom Zeitpunkt der ersten Bluttransfusion bis zum Auftreten der ersten Symptome. In Fällen mehrerer Transfusionen kann man jedoch nicht angeben, wei welcher die Übertragung der Hepatitisviren erfolgte. Deshalb kann man die Inkubationszeit nicht exakt mit einer Zeitangabe ausdrücken, sondern muß sie mit einem Zeitintervall angeben. Die hier gemachten Angaben sind nur relativ zu werten und dienen lediglich zur Orientierung. Genauere Berechnungen der Inkubationszeit siehe Parallelarbeit von Steinberger (31). Eine Hepatitiserkrankung nach einer Blutübertragung kann nach Reissigl (23) nur dann als transfusionsbedingt angesprochen werden, wenn sie folgende Bedingungen erfüllt:

1. wenn sie innerhalb der entsprechenden Inkubationszeit nach einer durchgeführten Transfusion auftritt,
2. wenn weitere Infektionen desselben Spenders nachgewiesen sind,

3. wenn eine Erkrankung von Hepatitis epidemica in der Umgebung des Patienten und

4. eine parenchymatöse Schädigung der Leber anderer Genese ausgeschlossen werden können.

Da eine derart genaue Anamnesenerhebung praktisch unmöglich ist, beruht die Diagnose der Serumhepatitis im Einzelfall hauptsächlich auf der Inokulationsanamnese unter Berücksichtigung der für diese Krankheit typischen langen Inkubationszeit (Romer 25). Die allgemein gültige Formel lautet nach Popper (22): "Ein jeder Ikterus, der ein bis acht Monate nach einer Transfusion auftritt, muß bis zu einer anderen Erklärung als Serumhepatitis aufgefaßt werden."

Die hier aufgesuchten Patienten sind solche, die innerhalb dieser Zeitspanne vor dem Auftreten einer Gelbsucht Bluttransfusionen erhalten hatten (meist während oder im Anschluß an Operationen). Einige Patienten werden mit dazugerechnet, bei denen zwar im Krankenblatt keine Bluttransfusionen verzeichnet sind, solche aber auf Grund der Schwere ihrer Operationen mit Sicherheit anzunehmen sind.

TABELLE A

Altersverteilung der beobachteten Fälle

Alter in Jahren	Zahl der Fälle	%
10-20	6	10,4
20-30	8	13,8
30-40	11	19
40-50	9	15,5
50-60	15	25,8
60-70	8	13,8
70-80	1	1,7
Summe	58	100

Aus der Altersverteilung (Tabelle A) läßt sich keine eindeutig bevorzugte Altersklasse ablesen.

D) ERGEBNISSE

Im folgenden soll nun untersucht werden, ob sich der klinische Verlauf der Serumhepatitis von der Hepatitis epidemica wie oben umrissen unterscheidet. Als Vergleichsbasis eignet sich die Arbeit von Meyer (20), der den klinischen Verlauf der Hepatitis epidemica an 278 Kranken derselben Klinik (von 1957-1962) aufzeigte.

I. PRODROMALSTADIUM

1. Dauer des Prodromalstadiums

Von den 58 Serumhepatitis-Patienten gaben 15 an, keine wesentlichen subjektiven Beschwerden vor Gelbsuchteintritt gehabt zu haben. 10 Patienten konnten keine Zeitangabe über das Einsetzen der Prodromi geben, da diese ziemlich einschleichend auftrat. Für die restlichen 33 ergab sich eine Dauer des Prodromalstadiums zwischen 1 und 56 Tagen (siehe Tabelle 1).

TABELLE 1

Dauer des Prodromalstadiums[+]

Prodromidauer in Wochen	Fallzahl	%
1	19	57
2	10	30,50
3-4	2	6,25
4-8	2	6,25
Summe	33	100

[+] Nicht berücksichtigt sind 15 Fälle ohne wesentliche Prodromi sowie 10 Fälle ohne Angabe der Zeit wegen des schleichenden Beginnes.

Für die Dauer des Prodromalstadiums (soweit ermittelbar) ergab sich ein Mittelwert von 10,3 Tagen. Diese Dauer ist somit kürzer als bei der Hepatitis epidemica mit 15,3 Tagen (Mayer 20). Dieses Ergebnis steht im Gegensatz zu Broicher (3), der keine signifikante Differenz der Prodromidauer fand (zwischen 10,4 und 12,8 Tagen) und zu Siede (28), der bei der Serumhepatitis mit 15 Tagen eine deutlich höhere Prodromidauer ermittelte als bei der Hepatitis epidemica mit 5-11 Tagen.

2. Art der Prodromi

Über die Art der aufgetretenen Prodromi bei Serumhepatitis gibt die Tabelle 2 Aufschluß.

Das auffallendste ist, dass bei 26 % der Patienten die Krankheit ohne wesentliche Prodromi gleich mit der Gelbsucht begann. Bei den übrigen standen Symptome wie bei der Hepatitis epidemica im Vordergrund: Inappetenz, Übelkeit, Müdigkeit, Erbrechen usw., allerdings in geringerer Häufigkeit. Als wesentlicher Unterschied gilt, dass nur 10,2 % der Fälle mit Fieber einhergingen. Übereinstimmend mit den meisten anderen Autoren stellt Sherlock (27) fest, daß die Hälfte der akuten ikterischen Hepatitiden mit Fieber bis zu 38-39° beginnt, das nach 2-3 Tagen mit dem Eintreten der Gelbsucht abfällt. Allerdings fand Broicher (3) keinen wesentlichen Unterschied in der Fieberhäufigkeit (12,5 % bei SH, 16,6 % bei H.e.).

Innerhalb des Prodromalstadiums traten keinerlei katarrhalische Vorstadien wie Konjunktivitis, Schnupfen, Husten und Laryngitis auf. Allerdings waren bei der Serumhepatitis im Gegensatz zu den Beobachtungen von Siede (28) die rheumatischen Beschwerden seltener (12 %) als bei der Hepatitis epidemica (38,5 %).

TABELLE 2

Häufigkeitsverteilung der Prodromalerscheinungen bei Serumhepatitis

Symptome	Patientenzahl	%	(% bei H.e.) +
keine wesentlichen Symptome	15	26	(-)
Inappetenz	23	39,5	(77,8)
Übelkeit	20	34,5	(39,6)
Müdigkeit	16	27,5	(68,4)
Erbrechen	12	20,5	(40,0)
Schmerzen im Oberbauch	10	17,1	(-)
Schwächegefühl	9	15,3	(-)
Rheumatische Beschwerden	7	12	(38,8)
Magenschmerzen	7	12	(-)
Fieber	6	10,2	(-)
Pruritus	5	8,6	(21,9)

+ Vergleichswerte für Hepatitis epidemica aus der Arbeit von Mayer (20)

Die übrigen Beobachtungen stimmen mit der Literatur überein, wonach der Krankheitsbeginn der Serumhepatitis einen mehr schleichenden, meist fieberfreien Verlauf nimmt. Beziehungen zwischen Schwere der initialen Erscheinungen und dem weiteren Hepatitisverlauf waren nicht erkennbar.

II. KLINISCHER GESAMTVERLAUF

1. Dauer der Behandlung

Die Gesamtdauer der Erkrankung war wegen des oben erwähnten, oft schleichenden Einsatzes nicht genau zu ermitteln. Zur Beurteilung der Schwere der Erkrankung gelte deshalb als Gradmesser zunächst die Dauer der stationären Behandlung (Tab.3).

TABELLE 3

Behandlungsdauer +

Krankenhausaufenthalt in Tagen	Fallzahl	%
0 - 40	12	21,4
40 - 60	15	26,7
60 - 80	17	30,4
80 -100	2	3,6
über 100	10	17,9
Summe	56	100

+ Nicht berücksichtigt sind 2 letale Fälle

Tabelle 3 zeigt, daß die Mehrzahl der Fälle zwischen 40 und 60 Tagen behandelt wurde. 10 Fälle (= 17,9 %) lagen sogar länger als 100 Tage auf Station. Im Extremfall waren es 187 Tage. Die durchschnittliche Behandlungsdauer der Serumhepatitis betrug 70,2 Tage (= 10,03 Wochen). Sie liegt damit höher als die bei der Hepatitis epidemica, bei der die Mehrzahl der Patienten (35,0 %) 6 Wochen lang in Behandlung waren (Mayer 20). Dies bedeutet einen mehr protrahierten Krankheitsverlauf der Serumhepatitis.

2. Ikterusdauer

Abgesehen von 2 subikterischen Fällen (= 3,45 %) haben alle Patienten ein Gelbsuchtsstadium durchgemacht, das weitgehend mit der Zeit der stationären klinischen Behandlung zusammenfiel. So kamen die ikterischen Kranken durchschnittlich 6,36 Tage nach Auftreten des Ikterus zur stationären Aufnahme.

TABELLE 4

Ikterusdauer +

Ikterusdauer in Tagen	Fallzahl	%
subikterisch	2	3,45
0 - 20	3	5,40
20 - 40	9	16,15
40 - 60	16	28,50
60 - 80	18	32,20
80 -100	5	8,90
über 100	3	5,40
Summe	56	100

+ Nicht berücksichtigt wurden 2 letale Fälle

Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die meisten Patienten den Gruppen mit einer Ikterusdauer zwischen 40 und 80 Tagen angehören. Die längste Ikterusdauer betrug 217 Tage. Die Durchschnittsdauer von 60,6 Tagen (= 8,65 Wochen) liegt doppelt so hoch wie die der Hepatitis epidemica mit 30,4 Tagen (4,34 Wochen) laut Mayer (20). Siede (28) gibt für Serumhepatitis eine Ikterusdauer von 31,5 Tagen an, für Hepatitis epidemica 25,5 Tage.

3. Krankheitsverlauf

Bei 78 % der Kranken konnten bei der stationären Aufnahme Lebervergrößerungen festgestellt werden, die von einem Querfinger bis zu Handbreite reichten. Zwischen Ausmaß der Leberschwellung und Schwere der Erkrankung (gemessen z.B. am maximalen Bilirubinspiegel) konnten keine Beziehungen ermittelt werden. Die Konsistenz der Leber war meistens deutlich vermehrt. Die Milz war nur bei 4 Kranken (6,9 %) tastbar vergrößert. Lymphdrüsenschwellungen wurden keine beobachtet. Die Stuhlfarbe war meist hell, selten normal, die Urinfarbe immer dunkel. Der Urin gab die übliche positive Reaktion auf Bilirubin und Urobilin bzw. Urobilinogen wie bei jeder Hepatitis.

Bei 2 Patienten verlief die Serumhepatitis tödlich, was einer Letalität von 3,45 % entspricht. Diese lag somit niedriger als bei Siede (28) mit 5 % und bei Chalmers (5) mit 11-12 %.

In 9 Fällen trat vom Krankheitshöhepunkt an keine allmähliche konstante Besserung ein, sondern nach einer Periode relativer Besserung kam wieder ein Verschlechterungsstadium, so daß sich insgesamt ein protrahierter, wellenförmiger Krankheitsverlauf ergab. Dies läßt sich am besten mit Hilfe der Transaminasenaktivität darstellen (siehe Pos.III 4./a).

III. LABORBEFUNDE

1. Blutbild

Während Veränderungen des roten Blutbildes bei der Virushepatitis nicht von Belang sind, zeigen die Leukozytenzahlen und das Differentialblutbild Schwankungen in weiten Grenzen (Broicher 3). Bei den hier untersuchten Serumhepatitis-Fällen fanden sich unauffällige Werte bei 18 Patienten (= 31 %). Die übrigen 40 Kranken (= 69 %) wiesen entweder bei der Leukozytenzahl oder bei Anteilen des Differentialblutbildes pathologische Veränderungen auf. In der Tabelle 5 sind diese Verschiebungen zusammengestellt.

TABELLE 5

Verschiebungen im Differentialblutbild (Blutentnahme zu Beginn des Krankenhausaufenthaltes)

	vermehrt	normal	vermindert
Leukozyten	19 %	62 %	19 %
Stabkernige	14 %	42 %	44 %
Segmentkernige	9,1 %	58 %	32,9 %
Lymphozyten	45,5 %	42 %	12,5 %
Eosinophile	9,1 %	44,5 %	46,4 %
Monozyten	14,6 %	34,5 %	50,9 %

In 3 Fällen bestand eine ausgesprochene Leukozytose mit einem Höchstwert von 40.000. Monozytäre Lymphozyten waren im Blut von 4 Patienten.

Siede (28) beobachtete häufiger leukopenische Werte im ikterischen Stadium nach vorausgegangener Lymphozytose in der präikterischen Phase (bei Virushepatitis allgemein). Andere Autoren, z.B. Gutzeit (zitiert bei Broicher 3), halten eine Lymphozytose bei Virushepatitis für obligat. Bei den hier angestellten Untersuchungen fand sich eine Leukopenie nur in 19 %, eine Lymphozytose zwar in 45,5 %, aber keineswegs obligat bei allen Fällen. Die Eosinophilie war mit 9,1 % in derselben Größenordnung, wie Siede (28) sie feststellte.

Man kommt daher zu demselben Ergebnis, das auch Broicher (3) für die Virushepatitis allgemein ermittelte, daß die Serumhepatitis keine charakteristischen Veränderungen des weißen Blutbildes aufweist.

2. Blutkörperchensekungsgeschwindigkeit (BKS)

Die Beeinträchtigung der Leberfunktion bei der Virushepatitis führt durch die Verschiebung der Fibrinogenbildung und einer Vermehrung der γ-Globuline auch zu einer Veränderung der BKS. Diese Senkungsbeschleunigung soll zu Beginn der Virushepatitis weniger, im späteren Verlauf stärker ausgeprägt sein (Beiglböck 1). Daher wurde zuerst die BKS bei Klinikaufnahme gemessen, danach die Maximalwerte im Verlauf der Krankheit, wobei nur die 1-Stunden-Werte berücksichtigt sind (Tabelle 6 und 7).

Gegenüber der Hepatitis epidemica zeigt sich bei den initialen BKS-Werten eine deutliche Verschiebung nach unten, d.h. die Serumhepatitis hat in einer größeren Zahl der Fälle eine gesteigerte Senkungsbeschleunigung. In der Gruppe mit starker Beschleunigung (über 40 mm) hat sich die Haufigkeit sogar verdoppelt.

TABELLE 6

BKS bei Krankenhausaufnahme (1-Stunden-Wert)

mm Hg (nach Westergreen)	Fallzahl	Serum-hepatitis	(Hepatitis epidemica)+
normal bis 15 mm	31	53,44 %	(61,09 %)
leicht beschleunigt 15-20 mm	6	10,34 %	(12,74 %)
mäßig beschleunigt 20-40 mm	15	25,88 %	(19,84 %)
stark beschleunigt über 40 mm	6	10,34 %	(5,73 %)
Summe	58	100 %	(100 %)

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

TABELLE 7

Im Verlauf der Serumhepatitis erreichte Höchstwerte der BKS (1-Stunden-Wert)

mm Hg (nach Westergreen)	Fallzahl	Serum-hepatitis	(Hepatitis epidemica)+
normal bis 15 mm	12	20,68 %	(39,18 %)
leicht beschleunigt 15-20 mm	5	8,62 %	(17,28 %)
mäßig beschleunigt 20-40 mm	17	29,31 %	(39,32 %)
stark beschleunigt über 40 mm	24	41,39 %	(13,22 %)
Summe	58	100 %	(100 %)

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Bei 13 Patienten (22,5 %) war die initiale BKS auch gleichzeitig die Maximale. Die Tabelle 7 zeigt eine auffallende Häufung in der Gruppe mit starker Beschleunigung (über 40 mm). Gegenüber den Serumhepatitisinitialwerten ist die Häufigkeit in dieser Gruppe vervierfacht (41,39 % gegenüber 10,34 %), im Vergleich zu den Maximalwerten bei Hepatitis epidemica verdreifacht (41,39 % gegenüber 13,22 %).

Der durchschnittliche Maximalwert der BKS nach 1 Stunde betrug 38,68 mm. Dieser Wert liegt höher als der in der Literatur für die Hepatitis epidemica angegebene. Broicher (3) z.B. ermittelte bei 625 Virushepatitiden einen durchschnittlichen Maximalwert der BKS von 24,5 mm.

Ergebnis: Die BKS ist bei der Serumhepatitis im Durchschnitt deutlicher beschleunigt als bei der Hepatitis epidemica.

3. Serumbilirubin

Die Ursachen der Bilirubinerhöhung im Serum sind eine gestörte Konjugation des Bilirubins in der Leber und zusätzlich eine intrahepatische Cholostase. Gleichzeitig ist die Hämolyse gesteigert. Der Gesamtbilirubingehalt spiegelt diese drei Mechanismen wider (Sherlock 27) und steht in Verbindung mit dem Ausmaß der Leberzellschädigung (Dombrowski 8).

Bei den hier untersuchten 58 Serumhepatitis-Fällen war zwar die Intensität des Ikterus wechselnd, aber die Bilirubinerhöhung war stärker als bei der Hepatitis epidemica (siehe Tabelle 8).

TABELLE 8

Verteilung der Fälle nach Ikterusstärke (Maximale Serumbilirubinwerte)

Bilirubin in mg%	Fallzahl	Serumhepatitis	(Hepatitis epidemica) +
Subikterus	2	3,45 %	(-)
unter 15	36	62,06 %	(-)
15 - 30	15	25,86 %	(15,12 %)
über 30	5	8,63 %	(2,88 %)
Summe	58	100 %	

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Insgesamt hatten 20 Patienten (= 34,49 %) eine Erhöhung des Gesamtbilirubins auf über 15 mg% bei Krankenhausaufnahme oder während der Behandlung. Das bedeutet fast eine Verdoppelung gegenüber den Hepatitis epidemica-Fällen derselben Klinik (bei Mayer 20, 18 %). Im Extremfall war das Serumbilirubin auf 41 mg% erhöht.

Daß die Ikterusdauer mit der Höhe des Serumbilirubins verknüpft ist (Dombrowski 8), läßt sich aus Tabelle 9 ersehen.

TABELLE 9

Beziehung zwischen dem maximalen Serumbilirubinwert und der Ikterusdauer (nicht bewertet sind 2 letale Fälle)

Bilirubin in mg%	Fallzahl	Serumhepatitis %	Durchschnittliche Ikterusdauer in Tagen bei	
			Serumhepatitis	(Hepatitis epidemica) +
1 - 5	12	21,42	30,16	(22,0)
5 -10	12	21,42	50,16	(25,2)
10 -15	13	23,21	57,30	(43,5)
15 -20	7	12,53	90,28	(45,0)
über 20	12	21,42	87,66	(54,0)

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Auch wenn in dieser Untersuchung die letzte Gruppe (Bilirubin über 20 mg%) eine etwas kürzere durchschnittliche Ikterusdauer aufweist als die vorletzte, so kann man doch sagen, daß mit zunehmender Bilirubinerhöhung auch die Ikterusdauer zunimmt. Zur Bestätigung sind daneben die Vergleichswerte der Hepatitis epidemica (Mayer 20) aufgezeigt.

Der maximale Bilirubinspiegel hielt sich bei den untersuchten Fällen während des Krankheitsverlaufes entweder eine gewisse Zeit intermittierend oder pflegte z.T. steil, z.T. langsamer abzufallen. Auffallend waren einige, schnelle, spontane Bilirubinstürze während des Krankheitsverlaufes, wie sie auch Broicher (3) beobachtete. So fiel der Bilirubinwert im Einzelfall z.B.
innerhalb 4 Tagen von 20,65 mg% auf 8,95 mg% und
innerhalb 9 Tagen von 23,80 mg% auf 2,97 mg%.

4. Serumfermente

a) Transaminasen

Nachdem eine spezifische Diagnostik der Virushepatitis (routinemäßiger Virusnachweis, serologische Methoden) noch nicht entwickelt werden konnte, gelten bis jetzt als wichtigste diagnostische Methoden der Nachweis der Leberzellschädigung und die Feststellung der entzündlichen Zellreaktion (Lang 15).

Hinsichtlich der diagnostischen Bedeutung der Bestimmung der Serumfermente, insbesondere der Transaminasen, sei gesagt, daß ihr vermehrtes Auftreten im Serum ein Maß für die Schädigung von Leberzellen abgibt. Als Maßstab für die entzündliche Reaktion am RES der Leber dient die Bestimmung der Veränderungen der Serumeiweißfraktionen (siehe Pos.5). Die Aktivität der Serumfermente spiegelt das Bild der Leber in hervorragenderWeise wider, eine Tatsache, die Wroblewski veranlaßte, von der Fermentdiagnostik als "enzymatischer Biopsie" zu sprechen (zitiert bei Schön 26). Sie ist es auch, die die Diagnose einer anikterischen Virushepatitis wesentlich erleichtert, wenn nicht überhaupt erst ermöglicht. Die Bestimmung der Serumfermente kann aber keinesfalls die mikroskopischen Untersuchungen der durch Biopsie gewonnenen Leberzylinder ersetzen (Kalk 13). Einen Überglick über das Ausmaß der Transaminasenerhöhungen bei Serumhepatitis gibt die Tabelle 10. Gemessen wurden jeweils die maximalen Transaminasenaktivitäten, die in jedem Falle mehr oder weniger zu Beginn der stationären Behandlung auftraten.

TABELLE 10

Bestimmung der maximalen Transaminasenwerte bei Serumhepatitis [+]

W.E.	SGOT		SGPT	
	Fallzahl	%	Fallzahl	%
0- 400	19	34,56	20	36,39
400- 800	14	25,45	12	21,80
800-1200	8	14,54	11	20,00
1200-2000	11	20,00	8	14,54
über 2000	3	5,45	3	7,27
Summe	55	100,00	55	100,00

[+] Berücksichtigt sind nur 55 Patienten, da bei 3 Fällen noch keine routinemässige Transaminasenbestimmung stattfand.

Daß die Serum-Glutamin-Pyruvat-Transaminase (SGPT) bei Virushepatitis stärker gesteigert ist als die Serum-Glutamin-Oxalat-Transaminase (SGOT) (Siede 30) wurde hier für die Serumhepatitis zwar im Ganzen bestätigt, aber auch der umgekehrte Fall wurde oft beobachtet. So liegt der durchschnittliche Maximalwert der SGPT mit 913,68 W.E. etwas höher als der der SGOT mit 863,51 W.E. Bei 30 Einzelfällen war die SGPT-Aktivität stärker, 25 mal umgekehrt die SGOT-Aktivität. Der Extremwert für die SGPT betrug 5460 W.E., für die SGOT 6200 W.E. (Normalwerte jeweils bis 12 W.E.).

Mayer (20) fand bei 96 Hepatitis epidemica-Fällen eine etwas höhere durchschnittliche SGPT-Aktivität mit 1096 W.E. Diese 96 Patienten waren jedoch nur die Fälle mit eindeutig erhöhter SGPT-Aktivität (über 50 W.E.). Die Fälle mit einer Transaminasen-Aktivität unter 50 W.E., die die Mehrzahl aller Kranken ausmachte, wurden dabei nicht mitbewertet. Das bedeutet für die hier untersuchten Serumhepatitis-Fälle, daß diese, insgesamt betrachtet, eine erheblich höhere Transaminasen-Aktivität aufweisen als die Hepatitis-epidemica-Patienten. Bei der Serumhepatitis wurde nur ein einziger Fall mit einer SGPT-Aktivität unter 50 W. (43,8 W.E.) beobachtet.

Wie schon erwähnt wurde, ergab sich in 9 Fällen ein ausgesprochen wellenförmiger, protrahierter Krankheitsverlauf, d.h. nach einer Periode relativer Besserung kam im Verlauf der stationären Behandlung wieder ein Verschlechterungsstadium. Man kann dies mit Hilfe der SGOT-Aktivität aufzeigen und es sieht im Einzelfall folgendermassen aus (Tabelle 11)

Da die Transaminasenerhöhung ein Mass für den Grad der Leberzellenschädigung darstellt, liegt der Verdacht nahe, daß ein Zusammenhang besteht zwischen dieser Fermentaktivität und der Ikterusdauer. In Tabelle 12 ist diese Beziehung mit Hilfe der SGPT dargestellt.

TABELLE 11

Einzelfall eines protrahierten, wellenförmigen Krankheitsverlaufes, gemessen an der SGOT-Aktivität

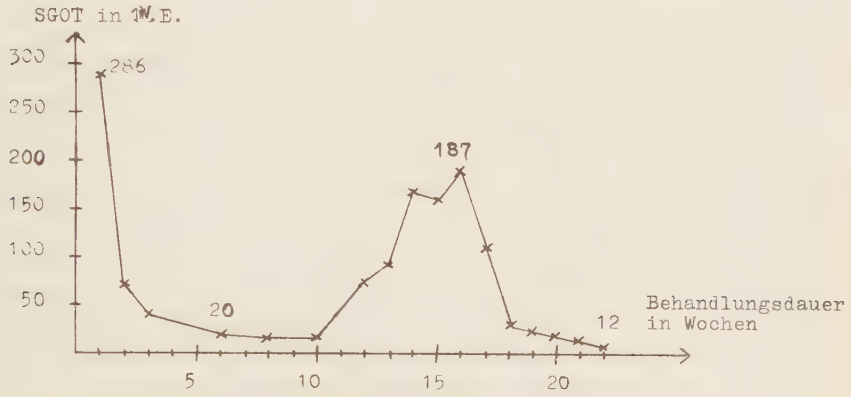

TABELLE 12

Zusammenhang zwischen SGPT-Erhöhung und Ikterusdauer +

W.E.	SGPT Fallzahl	%	durchschnittliche Ikterusdauer in Tagen
0- 400	20	36,39	48,35
400- 800	12	21,80	76,83
800-1200	11	20,00	63,45
1200-2000	8	14,54	58,25
über 2000	4	7,27	63,25
Summe	55	100,00	Gesamtdurchschnitt: 60,60 Tage

+ Berücksichtigt sind nur 55 Patienten, da bei 3 Fällen noch keine routinemässige Transaminasenbestimmung stattfand.

Die Gruppe mit einer SGPT-Erhöhung unter 400 W.E. weist auch die kürzeste Ikterusdauer auf. Für die Gruppen über 400 W.E. ergibt sich jedoch kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Transaminasenerhöhung und Ikterusdauer.

b) Serumcholinesterase

Die Bestimmung der Serumcholinesterase hat in diagnostischer Hinsicht weniger Wert als z.B. die Transaminasenbestimmung und die Serumeiweißverschiebungen, da eindeutige Erniedrigungen dieser Fermentaktivität bei Beginn der Krankheit nur in ca. 60 % gefunden wurden (Lang 15). Ist aber bei Verdacht auf Hepatitis die Serumcholinesterase erniedrigt, so kann dies als ebenso wichtiges Diagnostikum gewertet werden wie die angeführten Serumuntersuchungen. Der Wert der Bestimmung der Serumcholinesterase bei der Virushipatitis liegt vielmehr in ihrer prognostischen Bedeutung (Lang 15). So sollen Hepatitiden mit bereits initial erniedrigter Cholinesterase (die Aktivität sinkt gelegentlich im Verlauf der Krankheit noch ab bzw. wird erst pathologisch) einen schwereren Verlauf und eine wesentlich verzögerte Heilungstendenz aufweisen. Rasche Normalisierung (auch bei erhöhten Bilirubin- und Gammaglobulinwerten) sollen für einen günstigen Verlauf sprechen, stärkere Erniedrigungen der Aktivität dagegen für einen protrahierten, schwereren Verlauf.

In Tabelle 13 wurde versucht, eine Beziehung zwischen initialer Cholinesterase und SGPT-Aktivität zu ermitteln. Eine Aktivität über 70 % gelte als schwache Erniedrigung, zwischen 70 und 35 % als deutliche und unter 35 % als starke Erniedrigung der Cholinesterase

TABELLE 13

Patienten mit initial erniedrigter Cholinesterase in Beziehung zur SGPT-Aktivität

Cholinesterase	Serumhepatitis Fallzahl	Serumhepatitis %	Hepatitis epidemica) + %	SGPT-Mittelwert
keine Erniedrigung bzw. über 70 %	20	34,49	(48,80)	873,77 I.E.
70-35 %	27	46,55	(48,84)	1025,00 I.E.
unter 35 %	11	18,96	(3,46)	797,50 I.E.
Summe	58	100,00	(100,00)	

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Bei den hier untersuchten 58 Serumhepatitis-Patienten zeigten 20 (= 34,49 %) keine, bzw. nur eine schwache Cholinesterase-Erniedrigung. Eine eindeutige Erniedrigung (unter 70 %) hatten insgesamt 38 Kranke (= 65,51 %), davon 11 sehr stark gesenkte Werte. Diese Fälle unter 35 % waren bei der Serumhepatitis weit häufiger als bei der Hepatitis epidemica (18,96 % gegenüber 3,46 %).

Aus dem Vergleich der mittleren SGPT-Erhöhungen mit den unterschiedlichen Cholinesterase-Aktivitäten konnte keine echte Beziehung dieser Grössen ermittelt werden.

Um nachzuweisen, ob eine starke initiale Erniedrigung der Cholinesterase auch einem schwereren klinischen Verlauf der Serumhepatitis entspricht, wurde die Tabelle 14 erstellt. Hierbei dient die Ikterusdauer als Massstab für die Schwere der Erkrankung.

TABELLE 14

Beziehung zwischen initialer Cholinesterase-Erniedrigung und mittlerer Ikterusdauer

Cholinesterase	Fallzahl	%	Mittelwert der Ikterusdauer in Tagen SH	(Hepatitis epidemica) +
keine Erniedrigung bzw. über 70 %	20	34,49	43,76	(31,5)
70-35 %	27	46,55	68,42	(32,3)
unter 35 %	11	18,96	71,81	(37,3)
Summe	58	100,00		

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Hiermit wurde bestätigt, daß die Bestimmung der Serumcholinesterase ein sicheres prognostisches Hilfsmittel ist, da mit zunehmender initialer Fermenterniedrigung die Ikterusdauer und damit die Schwere der Erkrankung zunimmt. Bemerkenswert ist die Tatsache, daß sich die Ikterusdauer der 2.Gruppe, also derjenigen mit bereits deutlich erniedrigter Cholinesterase, mit 68,42 Tagen stark abhebt von der der 1.Gruppe mit 43,76 Tagen, die noch normale bzw. leicht erniedrigte Fermentwerte hat. Die Gruppe mit sehr starker Cholinesterase-Erniedrigung (unter 35 %) hat auch die höchste Ikterusdauer mit 71,81 Tagen.

Eine verzögerte bzw. ausbleibende Normalisierung der Cholinesterase-Aktivität (Werte unter 70 % bei Beendigung der Behandlung) konnte in 16 Fällen (= 27,57 %) beobachtet werden. Dies kommt einer unsicheren Prognose, hauptsächlich den Übergang in eine posthepatische Leberzirrhose betreffend, gleich (Lang 15).

Ergebnis: Die Serumhepatitis zeigt in einem höheren Prozentsatz eine starke Erniedrigung der Cholinesterase als die Hepatitis epidemica. Außerdem sind die Fälle mit unsicherer Prognose mit 27,57 % relativ häufig.

c) Alkalische Phosphatase

Die Normalwerte für die alkalische Serumphosphatase betragen nach King-Armstrong 3-13 Einheiten. Die Bestimmung der alkalischen Phosphatase hat den Hauptzweck einer differentialdiagnostischen Trennung von mechanischem und hepatozellulärem Ikterus. Nach Sherlock (27) findet man nur beim Verschlußikterus einen Anstieg über 30 K.E.-Einheiten. Auch beim hepatozellulären Ikterus kann ein Anstieg beobachtet werden, jedoch immer unter 30 K.E.-Einheiten. Dieser Sachverhalt bestätigte sich bei den hier untersuchten 58 Serumhepatitis-Patienten, wonach sich eine durchschnittliche Erhöhung der alkalischen Serumphosphatase von 16,61 K.A.-Einheiten ergab. Lediglich in 2 Fällen (= 3,44 %) fand sich eine Erhöhung über 30 Einheiten (Extremfall 40,8 Einheiten). Bei 19 Patienten (= 32,76 %) blieb der Wert unterhalb der oberen Normgrenze von 13 K.A.-Einheiten. Gemessen wurde hierbei jeweils der maximale Anstieg der alkalischen Phosphatase, was meist zu Beginn der Behandlung der Fall war. In 5 Fällen kam der maximale Fermentanstieg erst im späteren Verlauf der Krankheit zustande.

Bei den weiteren Untersuchungen ergaben sich weder Beziehungen zwischen alkalischer Phosphatase und Serumbilirubinspiegel, noch zwischen alkalischer Phosphatase und Ikterusdauer. Auch liess sich mit Hilfe der alkalischen Phosphatase kein Unterschied der Serumhepatitis gegenüber der Hepatitis epidemica erarbeiten.

5. Serumeiweisszusammensetzung

Wie schon erwähnt, erfolgt die Diagnose des hepatozellulären Schadens bei Virushepatitis üblicherweise neben der Transaminasenbestimmung (siehe Pt.III, 4, a) auch durch den Nachweis der entsprechenden Veränderungen im Serumeiweißbild. Es wird damit ein Maßstab für die entzündliche Reaktion am RES der Leber bestimmt. Die prognostische Bedeutung der elektrophoretischen Serumeiweißbestimmung bei Virushepatitis wird im Schrifttum allgemein für gering gehalten (Rissel 24). Der Wert dieser Untersuchung liegt vor allem in der Bestätigung und Untermauerung der klinischen Diagnose (Kaczmareck 12).

Zur Aufstellung eines Gesamtüberblickes der Serumeiweißverschiebungen bei den 58 Serumhepatitis-Patienten wurden diejenigen Elektrophorese-Bestimmungen herausgesucht, die jeweils die maximale Abweichung von der Norm zeigten (siehe Tabelle 15). Bei den meisten Fällen war dies zu Beginn des Krankenhaus-

TABELLE 15

Überblick über die Serumeiweißverschiebungen bei Serumhepatitis (58 Fälle)

Fraktion	Normalwerte in rel.%	Vermehrung Fallzahl	%	Normal Fallzahl	%	Verminderung Fallzahl	%
Gesamteiweiß	6,8- 8,5 g%	4	6,91	39	67,24	15	25,85
Albumine	63,0-55,0	0	-	2	3,44	56	96,56
Globuline:							
Alpha-1-Gl.	3,5- 5,5	29	50,0	28	48,28	1	1,72
Alpha-2-Gl.	6,0- 9,0	11	18,96	39	67,24	8	13,80
Beta-Gl.	10,0-13,0	27	46,55	26	44,83	5	8,62
Gamma-Gl.	15,0-20,0	55	94,83	3	5,17	0	-

aufenthaltes der Fall, während sich bei 9 Kranken die maximale Eiweißverschiebung erst im weiteren Verlauf der Krankheit ergab.

Die Hauptcharakteristika in der Elektrophorese der Virushepatitis (hier der Serumhepatitis) sind also eine Verminderung der Albumine und eine Vermehrung der Gamma-Globuline. Bemerkenswert ist auch, daß in 50 % die α_1-Globuline und in 18,96 % die α_2-Globuline vermehrt waren, was im Gegensatz zu den Beobachtungen von Rissel (24) steht, der bei Virushepatitis keine Vermehrung von α_1- und α_2-Globulinen fand. Im Einklang mit Kaczmareck (12) war auch eine Vermehrung der β-Globuline festzustellen, und zwar in 46,55 %. Siede (28) fand bei jedem schweren Verlauf der Virushepatitis eine Verminderung des Gesamteiweißes im Plasma. Bei den hier untersuchten Serumhepatitis-Fällen war das Gesamteiweiß in 67,24 % normal, lediglich in 25,85 % vermindert.

Zur weiteren Differenzierung des Ausmaßes der Serumeiweißverschiebungen diene im folgenden stellvertretend das Hauptmerkmal, nämlich die Gamma-Globulinvermehrung. In Tabelle 16 wurde als normal ein Gamma-Globulingehalt von unter 20 % gewertet, leichte Vermehrung bei 20-25 %, starke Vermehrung bei 25-30 % und sehr starke Vermehrung über 30 %.

TABELLE 16

Verteilung der Gamma-Globulinvermehrung mit Beziehung zur mittleren Ikterusdauer

Anteil der Gamma-Globuline am Gesamteiweiß in rel.%	Fallzahl	Serum-hepatitis %	(Hepatitis epidemica)+ %	Mittlere Ikterusdauer in Tagen
normal (unter 20)	3	5,17	(12,0)	50
leichte Vermehrung (20-25)	20	34,48	(27,5)	66,55
starke Vermehrung (25-30)	10	17,24	(28,5)	56,90
sehr starke Vermehrung (über 30)	25	43,11	(32,0)	81,91
Summe	58	100,00	(100,0)	

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Die Serumhepatitis führt nach Tabelle 16 häufiger zu einer sehr starken Gamma-Globulinvermehrung als die Hepatitis epidemica, nämlich in 43,11 % gegenüber 32,0 %. Die anderen Gruppen, mit Ausnahme der zwischen 26-32 %, sind dafür entsprechend schwächer vertreten. Der Extremfall der Gamma-Globulinvermehrung betrug 63,0 rel.%. Dieser Patient starb an der Serumhepatitis.

Weiterhin bietet die Tabelle 16 einen Überblick über die Beziehung zwischen Gamma-Globulinerhöhung und der Schwere der Erkrankung (gemessen an der Ikterusdauer). Bei Patienten mit sehr starker Gamma-Globulinerhöhung (über 30 rel.%) lag auch die durchschnittliche Ikterusdauer mit 81,91 Tagen am sechsten. Wenn auch die Ikterusdauer der vorletzten Gruppe (25-30 rel.%) etwas aus dem Rahmen fällt, so kann man doch sagen, daß mit steigender Gamma-Globulinerhöhung die Ikterusdauer zunimmt. Umgekehrt bedeutet dies, daß mit zunehmender Schwere der Erkrankung auch die Serumeiweißveränderungen (gemessen an der Gamma-Globulinvermehrung) zunehmen.

Ein Persistieren der Gamma-Globulinvermehrung wurde bei 5 Patienten noch am Ende der Behandlungszeit beobachtet. Dies muß nach Brotzler (3) und Siede (28) trotz Abklingens der sonstigen Krankheitserscheinungen den Verdacht auf eine chronische Verlaufsform wecken.

6. Serumeisen

Die Hypersideramie bei Virushepatitis basiert einerseits auf einer "relativen Blockade des RES" gegen eine vermehrte Eisenspeicherung (Overkamp 21). Andererseits sind an ihrem Zustandekommen Vorgänge beteiligt, die mit einem verstärkten Einströmen von Eisen in die Blutbahn aus vermehrter Hämolyse, Leberzellnekrosen und möglicherweise vergrößerter Eisenresorption einhergehen. Ähnlich wie die Bestimmung der alkalischen Serumphosphatase bildet die Erhöhung des Serumeisenspiegels ein wertvolles differentialdiagnostisches Merkmal gegenüber mechanisch verursachten Ikterusformen, bei denen der Serumeisenspiegel normal oder erniedrigt zu sein pflegt.

Der diagnostische Wert der Erhöhung des Serumeisenspiegels für die Virushepatitis (hier für die Serumhepatitis) kommt in der Tabelle 17 zum Ausdruck.

TABELLE 17

Häufigkeitsverteilung des Serumeisens gemessen an 52 Serumhepatitisfällen

Serumeisenspiegel in Gamma %	Fallzahl	Serum-hepatitis %	(Hepatitis epidemica) + %
unter 80	3	5,76	(4,62)
80 - 120	5	9,61	(7,70)
über 120	44	84,63	(87,78)
Summe	52	100,00	(100,00)

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Bei dem weitaus größten Teil, nämlich 84,63 % der Fälle, war das Serumeisen deutlich erhöht (über 120 Gamma %), wobei auch beträchtliche Erhöhungen bis zu 382 Gamma % gefunden wurden. Hinsichtlich der Trennung zwischen Serumhepatitis und Hepatitis epidemica ergab sich kein differentialdiagnostischer Anhaltspunkt.

7. Cholesterin und Cholesterinester

Im gesunden Körper liegt der Gesamtcholesterinspiegel zwischen 150 und 300 mg%. Der Cholesterinester-Anteil ist mit 60-120 mg% (= 50-70 % des Gesamtcholesterins) ziemlich konstant. Der Rest liegt als freies Cholesterin vor.

Im Rahmen eines Verschlußikterus kommt es zu einer Vermehrung des Gesamtcholesteringehaltes. Bei der Virushepatitis kommt es lediglich in der Rekonvaleszenz zu einer vorübergehenden Erhöhung des Gesamtcholesterinspiegels (Sherlock 27). Bedeutungsvoller als der Gesamtcholesterinspiegel für die Virushepatitis, also bei der Fragestellung nach einem etwaigen Leberzellschaden, ist das Verhältnis vom freien zum veresterten Cholesterin im Blut. Hierbei ist die Esterbildung in der Leber gestört, was zu starker Verminderung bzw. völligem Fehlen des Esteranteils im Blute führen kann ("Estersturz", Sherlock 27). Ein solcher Befund soll immer für eine schlechte Prognose sprechen.

In Tabelle 18 wurden die Patienten je nach dem Anteil des Cholesterinesters am Gesamtcholesterin in Gruppen eingeteilt.

TABELLE 18

Einteilung der Patienten nach dem Anteil des Cholesterinesters am Gesamtcholesterin (bewertet wurden 57 Fälle)

Cholesterinesteranteil am Gesamtcholesterin in %	Fallzahl	%
über 50	20	35,08
50 - 30	27	47,37
unter 30	9	17,55
Summe	57	100,00

Danach haben insgesamt 36 Serumhepatitis-Patienten (= 64,92 %) eine eindeutige Erniedrigung des Cholesterinesters (unter 50 %). Dies steht im Einklang mit Beiglböck (1), der eine Cholesterinesterabnahme bei Virushepatitis in ca. 65 % angibt. Ein ausgesprochener Estersturz (Cholesterinesteranteil unter 30 %) fand sich bei 9 Kranken (= 17,55 %). Dies bestätigt erneut einen relativ hohen Anteil von Serumhepatitis-Kranken mit ungünstiger Prognose.

8. Thymoltrübungstest

Der Thymoltrübungstest beruht auf einem gestörten Gleichgewicht der verschiedenen Proteinfraktionen des Serums. Er gibt eher Zeugnis von entzündlicher Aktivität als von einem Leberzellschaden. Für die Verlaufsbeurteilung der Virushepatitis hat er sich bewährt, um die Aktivität des Leberprozesses und das Ausheilungsstadium zu beurteilen (Dombrowski 8). In der Leberdiagnostik steht er bezüglich der Empfindlichkeit mit an der Spitze (Siede 28).

Zur Aufstellung der Tabelle 19 wurden jeweils die maximalen Thymoltrübungswerte verwendet. Diese waren bei 45 Patienten (= 79 %) zu Beginn der Behand-

lung gegeben, während sie in 12 Fällen (= 21 %) erst im späteren Verlauf der Erkrankung auftraten. Eine Trübung bis zu 2 Einheiten wird allgemein noch als normal angesehen.

TABELLE 19

Ausfall der Thymoltrübung bei 57 Serumhepatitis-Patienten

Thymoltrübungseinheiten	Serumhepatitis Fallzahl	%	(Hepatitis epidemica) +
0 - 2	3	5,1	(8,0)
2 - 4	10	17,6	(26,0)
4 - 6	11	19,3	(24,0)
6 - 8	8	14,5	(23,0)
8 -10	8	14,5	(9,5)
über 10	16	29,0	(9,5)
Summe	57	100,0	(100,0)

+ Vergleichswerte aus der Arbeit von Mayer (20)

Gegenüber der Hepatitis epidemica ist bezeichnend, daß die Fälle mit sehr hoher Thymoltrübung bei der Serumhepatitis viel stärker vertreten sind. 29 % der Serumhepatitiden hatten eine Trübung von über 10 Einheiten gegenüber nur 9,5 % bei der Hepatitis epidemica. Die durchschnittliche maximale Thymoltrübung betrug 8,55 Einheiten (Extremwert 39,6 Einheiten).

Auch beim Thymoltrübungstest bestätigte sich der schwerere klinische Verlauf der Serumhepatitis.

E) ZUSAMMENFASSUNG

Aus einem Krankengut von 541 Fällen mit akuter Virushepatitis in den Jahren von 1957-1966 wurden 58 Patienten ausgesucht, die mit großer Wahrscheinlichkeit als Serumhepatitis-Kranke anzusehen sind. Dabei wurde der klinische Verlauf der Serumhepatitis beobachtet und Vergleiche mit dem der Hepatitis epidemica gezogen. Als Ergebnis wurde festgestellt:

Das klinische Bild der Serumhepatitis unterscheidet sich in mehreren Punkten von dem der Hepatitis epidemica. Es ergaben sich folgende Unterschiede:

1. Neben der wesentlich längeren Inkubationszeit (Durchschnitt 13,2 Wochen) zeigt die Serumhepatitis einen mehr schleichenden Beginn, meist ohne Fieber und mit selteneren, oft sogar fehlenden Prodromalerscheinungen. Im Gegensatz zu manchen Autoren traten dabei rheumatische Beschwerden seltener auf. Desgleichen war die Dauer des Prodromalstadiums, soweit ermittelbar, im Durchschnitt kürzer (10,3 Tage) als bei der Hepatitis epidemica (15,3 Tage).

2. Die Serumhepatitis zeigt einen wesentlich schwereren Gesamtverlauf. Dies drückt sich aus in der längeren Krankheitsdauer (durchschnittliche Behandlungsdauer 70,2 Tage), der intensiveren Gelbsucht sowie den stärker pathologischen Laborbefunden (mit Ausnahme der alkalischen Phosphatase und des Serumeisenspiegels). Der Prozentsatz der Patienten mit ungünstiger Prognose ist relativ hoch (auf Grund der Cholinesterasewerte 27,57 %, der Cholesterinesterwerte 17,55 %).

3. Als Charakteristikum der schweren Serumhepatitiserkrankung zeigten 9 Patienten einen wellenförmigen protrahierten Krankheitsverlauf, d.h. es trat keine konstante allmähliche Besserung ein, sondern nach einer Periode relativer Besserung kam wieder ein Verschlechterungsstadium.

4. Die hier beobachtete Letalität bei der Serumhepatitis lag etwas niedriger (3,45 %) als die in der Literatur angegebene (bei Siede, 28,5 %, bei Chalmers, 5, 11-12 %). Dies kann Ursache einer verbesserten Therapie sein.

Obwohl die Serumhepatitis auf Grund der hier gewonnenen Untersuchungsergebnisse deutliche Unterschiede gegenüber der Hepatitis epidemica zeigt, muß man zur Diagnosestellung im Einzelfall die Anamnese mit heranziehen, da die klinischen Bilder dieser beiden Virushepatitisformen auch fliessende Übergänge aufweisen können.

F) LITERATURVERZEICHNIS

1 Beiglböck, W.:
"Neuere Erkenntnisse über Klinik und Behandlung der infektiösen Hepatitis"
Wien.med.Wschr.109, 311-322 (1959)

2 Braunsteiner, H.:
"Weitere elektronenmikroskopische Beobachtungen bei Virushepatitiden"
Klin.Wschr.36, 379-382 (1958)

3 Broicher, H.:"Die Virushepatitis"
D.Zeitschr.f.Verd.u.Stoffw.Kr.20, 1-18 (1960)

4 Bruehl, W.: "Leber- und Gallenwegserkrankungen"
Stuttgart 1966

5 Chalmers, T.C.:
"A note on fatality in serum hepatitis"
Gastroenterology 49, 22-26 (1965)

6 Creutzfeldt, W.:
Broschüre vom IV.Internat.Kongress f.Infektionskrankheiten
München 1966

7 Dennig, H.: "Welche Rolle spielt die homol. Serumhepatitis heute noch?"
Medizinische 1959, 2153-2155

8 Dombrowski, H.:
"Klinische Verlaufsformen der akuten Virushepatitis"
Acta hepatol.5, 28-67 (1957)

9 Havens, W.P.:
"Etiology and Epidemiology of Viral Hepatitis"
J.Amer.med.Assoc.165, 9 (1091-1095) 1957

10 Hofmann, H.:
"Statistische Untersuchungen über den Normalverlauf der Virushepatitis"
D.Zschr.f.Verd.u.Stoffwe.Krk.17, H.2, S.70 (1957)

11 Ivanyi, J.: "Beobachtungen an 300 Hepatitiskranken"
Helv.med.acta, Ser. A 23, 268-284 (1956)

12 Kaczmareck, H.:
"Serumeiweiß und Virushepatitis"
Zschr.ärztl.Fortb.53, 125-138 (1959)

13 Kalk, H.: "Die Virushepatitis und ihre Folgezustände"
Helv.med.acta 28, 382 (1961)

14 Krebs, H.J.:
"Serumhepatitis nach Bluttransfusionen"
Dtsch.med.Wschr.84, 1376-1379 (1959)

15 Lang, W.: "Serumcholinesterase und Leberkrankheiten"
Münch.med.Wschr.105, 1598-1602 (1963)

16 László, B.: "Fragen der Inokulationshepatitis"
Zschr.ärztl.Fortbildung 50, 722-727 (1956)

17 Martini, G.A.:
"Die homologe Serumhepatitis"
Dtsch.med.Wschr.1949, 568-571

18 Markoff, N.:
"Neuere Beobachtungen über die Klinik der Virushepatitis"
Dtsch.med.Wschr.88, 353-358 (1963)

19 Matthes, M.:
"Die Gefahr der Übertragung einer Hepatitis bei Blut- und Plasmatransfusionen"
Dtsch.med.Wschr.81, 1936-1938 (1956)

20 Mayer, E.H.:
"Kasuistische Studie zur Klinik der Hepatitis epidemica"
Inaugural-Dissertation München 1964

21 Overkamp, H.:
"Über den Eisenstoffwechsel bei Virushepatitis"
Münch.med.Wschr.102, 1325-1328 (1960)

22 Popper, H.:"Die Leber, Struktur und Funktion"
Stuttgart 1961

23 Reissigl, H.:
"Zur Gefahr der Serumhepatitis-Übertragung durch Bluttransfusionen"
Zbl.Chirurg.81, 233 (1956)

24 Rissel, E.: "Papierelektrophoretische Serumeiweißveränderungen bei Virushepatitiden"
Klin.Wschr.34, 1184-1187 (1956)

25 Roemer, G.B.:
"Verbreitung und Verhütung der Serumhepatitis"
Dtsch.med.Wschr.86, 1941-1947 (1961)

26 Schön, H.: "Serumfermentuntersuchungen bei einer Hepatitisepidemie"
Dtsch.med.Wschr.85, 265-267 (1960)

27 Sherlock, Sh.:
"Krankheiten der Leber und der Gallenwege"
München 1965

28 Siede, W.: "Virushepatitis und Folgezustände"
Leipzig 1958

29 Siede, W.: "Die iatrogene Gelbsucht"
Der Internist 3, 446 (1962)

30 Siede, W.: Almanach der Leber-, Galle- und Pankreaskrankheiten
München 1963

31 Steinberger, J.:
"Epidemiologische Studie zur Serumhepatitis"
Inaugural-Dissertation 1968

32 Thaler, H.: "Histologic changes in vival hepatitis studied by biopsy"
Gastroenterology 33, 209-224 (1957)

33 Vischer, E.A.:
"Die Bedeutung der hämatogenen oder Inokulationshepatitis für die ärztliche Praxis"
Schweiz.med.Wschr.83, 439-445 (1953)

Herrn Prof. Dr. med W. LANG danke ich sehr herzlich für die Überlassung des Themas und für die freundliche Unterstützung meiner Arbeit.

LEBENSLAUF

Ich, Franz Xaver Baumann, wurde am 7.4.1942 als Sohn des Postfacharbeiters Franz Xaver Baumann und seiner Ehefrau Centa in Bad Wörishofen geboren. 1951 verstarb mein Vater.

Nach dem Besuch der Volksschule trat ich in die Oberrealschule der Maristenschulbrüder in Mindelheim ein, wo ich 1962 die Reifeprüfung ablegte.

Seit dem Wintersemester 1962/63 studierte ich an der Universität München Medizin und bestand am 16.12.1968 die ärztliche Prüfung.